



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0513300-9 A**

(22) Data de Depósito: 29/06/2005
(43) Data de Publicação: **06/05/2008**
(RPI 1948)



(51) Int. Cl.:
A61K 9/22 (2008.04)
A61K 31/135 (2008.04)

(54) Título: FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO, CONTENDO (1R, 2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-PROPI)-FENOL

(30) Prioridade Unionista: 01/07/2004 DE 102004032103.5;
14/07/2004 US 10/890,707

(71) Depositante(s): Grünenthal GMBH (DE)

(72) Inventor(es): Bartholomäus, Johannes, Kugelman, Heinrich

(74) Procurador: Guerra ADV.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2005/006990 de 29/06/2005

(87) Publicação Internacional: WO 2006/002886 de 12/01/2006

(57) Resumo: FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO, CONTENDO (1R, 2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPI)-FENOL A presente invenção refere-se a uma forma farmacêutica oral, protegida frente ao abuso, com liberação controlada de (1R-2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para uma administração única diária, caracterizada pelo fato de que compreende o princípio ativo e/ou um ou vários dos seus compostos (A) farmacêuticamente aceitáveis, pelo menos um polímero (C) sintético e/ou natural, adjuvantes de liberação sustentada, opcionalmente outros adjuvantes (B) fisiologicamente compatíveis e opcionalmente uma cera (D), tendo a forma farmacêutica, em cada caso, uma resistência ao rompimento de pelo menos 500 N, preferivelmente de pelo menos 750N. A forma farmacêutica inclui pelo menos um dos seguintes componentes de (a) a (f) que evitam o abuso: (a) pelo menos uma substância que irrita a cavidade nasal e/ou faríngea, (b) pelo menos um agente que aumenta a viscosidade, (c) pelo menos um antagonista para o princípio ativo com potencial de abuso, (d) pelo menos um emético, (e) pelo menos um colorante como agente dissuasório, (f) pelo menos uma substância amarga.

**"FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO, CONTENDO
(1R, 2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPIL)-FENOL"**

A presente invenção refere-se a uma forma farmacêutica oral, protegida frente ao abuso, com liberação controlada do princípio ativo (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-
5 propil)-fenol, para uma administração única diária, compreendendo o princípio ativo e/ou um ou vários dos seus sais e/ou derivados (A) farmaceuticamente aceitáveis, pelo menos um polímero (C) sintético ou natural, opcionalmente adjuvantes de matriz de liberação sustentada, opcionalmente adjuvantes (B) fisiologicamente compatíveis e opcionalmente uma cera (D), de modo que o componente (C) e/ou (D) apresente, cada um, uma
10 resistência ao rompimento de pelo menos 500 N.

Este princípio ativo também apresenta, além de um excelente efeito analgésico, o potencial de criar dependência, ou seja, um farmacodependente pode utilizá-lo para provocar efeitos que não correspondem ao seu uso determinado. Assim sendo, os farmacodependentes utilizam este princípio ativo, por exemplo, para produzir estados de
15 embriaguez, euforizantes.

Estas formas farmacêuticas contendo princípios ativos são utilizadas frequentemente em tratamentos de longa duração, por exemplo no caso de dores relacionadas a tumores ou crônicas. Especialmente no caso de um tratamento de longa duração, é importante possibilitar ao paciente uma boa qualidade de vida. Às medidas que aumentam a
20 qualidade de vida de um paciente pertencem, dentre outros, formas farmacêuticas que permitem uma administração única diária. Mas tais formas farmacêuticas que liberam o princípio ativo de modo sustentado são, devido à sua quantidade relativamente elevada do princípio ativo, especialmente atrativas para os farmacodependentes, para produzir o mais rápido possível os estados desejados, de embriaguez, euforizantes.

25 Mas como as formas farmacêuticas de liberação sustentada que contêm o denominado

princípio ativo, normalmente inclusive no caso de uma tomada oral de altas quantidades do ponto de vista de abuso, não produzem o "barato" desejado pelo farmacodependente, o farmacodependente tritura, por exemplo, amassa e "esnifa" estas formas farmacêuticas que são apresentadas, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou extrai os princípios ativos do pó assim obtido com ajuda de um líquido aquoso, e aplica por via parenteral, especialmente por via intravenosa, a dissolução resultante, opcionalmente após a filtração mediante algodão ou celulose. Neste tipo de administração, em comparação com o abuso por via oral, mas também nasal, ocorre uma distribuição adicionalmente acelerada do princípio ativo com o resultado desejado pelo farmacodependente, concretamente o "barato".

Para evitar o abuso, no documento US-A-4.070.494 se propôs acrescentar à forma farmacêutica um agente expansível. Com a adição de água para a extração do princípio ativo ali utilizado, dito agente expande-se e faz com que a filtração separada do gel contenha somente uma pequena quantidade de princípio ativo.

O comprimido de várias camadas mostrado no documento WO 95/20947, que apresenta de modo separado em diferentes camadas um princípio ativo com potencial de criar dependência e pelo menos um formador de gel, respectivamente, baseia-se também em uma apresentação correspondente para evitar o abuso por via parenteral.

Outra apresentação para evitar o abuso por via parenteral mostra-se no documento WO 03/015531 A2. Nele descreve-se uma forma farmacêutica contendo um opióide analgésico e um corante como agente dissuasório. A cor liberada mediante a manipulação indevida da forma farmacêutica deve dissuadir o farmacodependente de utilizar esta forma farmacêutica manipulada.

Outra possibilidade conhecida para dificultar o abuso consiste em acrescentar à forma farmacêutica um antagonista do princípio ativo, como, por exemplo, naloxona ou

naltrexona ou compostos que levam a reações fisiológicas de recusa, como, por exemplo, raízes de ipecuanha, indutor do vômito, ou substâncias amargas.

Mas como ainda, na maioria dos casos, para o abuso de formas farmacêuticas com liberação controlada do princípio ativo é necessária a pulverização, o objetivo da presente
5 invenção é dificultar ou evitar a pulverização da forma farmacêutica com liberação controlada de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol prévia ao abuso com os agentes que se encontram à disposição normalmente para o potencial abuso e, deste modo, colocar à disposição uma forma farmacêutica para o princípio ativo que garanta, no caso de uma aplicação correta, o efeito terapêutico desejado para uma administração
10 única diária, mas a partir da qual o princípio ativo não possa ser transformado em uma forma adequada para o abuso mediante simples pulverização.

Este objetivo foi atingido mediante a preparação da forma farmacêutica oral de acordo com a invenção, protegida frente ao abuso, com liberação controlada de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para uma administração única diária que, além do
15 princípio ativo e/ou um ou vários dos seus compostos (A) farmaceuticamente aceitáveis, preferivelmente sais, solvatos ou derivados, preferivelmente ésteres, éteres ou amidas, bem como os estereoisômeros correspondentes e/ou seus compostos ou derivados correspondentes farmaceuticamente aceitáveis, compreende pelo menos um polímero (C) sintético e/ou natural, pelo menos um adjuvante (E) de liberação sustentada,
20 opcionalmente pelo menos outro adjuvante (B) fisiologicamente compatível e opcionalmente uma cera (D), de modo que os componentes (C) e/ou (D) apresentam, cada um, uma resistência ao rompimento de pelo menos 500 N, preferivelmente de pelo menos 750 N.

Mediante o uso dos componentes (C) e opcionalmente (D) com a referida resistência
25 mínima ao rompimento (determinada como mostrado na presente invenção),

preferivelmente em tais quantidades que a forma farmacêutica também apresente uma resistência mínima ao rompimento de pelo menos 500 N, preferivelmente de pelo menos 750 N, consegue-se evitar uma pulverização da forma farmacêutica com os meios habituais e, deste modo, dificultar incrivelmente e/ou evitar o abuso subsequente, preferivelmente um abuso por via nasal ou parenteral.

Sem uma trituração suficiente da forma farmacêutica não é possível uma aplicação segura por via parenteral, especialmente intravenosa ou nasal, ou a extração do princípio ativo dura demasiado para o farmacodependente e/ou o "barato" não ocorre no caso da tomada oral abusiva ou não de modo suficiente, já que não ocorre a liberação espontânea.

De acordo com a invenção, por trituração entende-se a pulverização da forma farmacêutica com os meios habituais que normalmente estão à disposição do farmacodependente, como, por exemplo, um morteiro ou pistilo, um martelo, um maço ou outro meio utilizável para pulverizar sob ação de uma força.

Portanto, a forma farmacêutica de acordo com a invenção é adequada para evitar o abuso por via parenteral, nasal e/ou oral de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol. A partir do documento EP-A-0 693 475, conhece-se o princípio ativo como um fármaco analgésico eficaz.

O princípio ativo (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol pode ser utilizado como tal, ou seja, com base livre, mas também na forma de um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, de um derivado farmaceuticamente aceitável, especialmente de uma amina, um éster ou um éter e/ou dos estereoisômeros correspondentes e/ou do seu composto correspondente farmaceuticamente aceitável.

Também conhece-se a produção do princípio ativo a partir do documento EP-A-0 693 475

A1.

Na forma farmacêutica de acordo com a invenção, o conteúdo do princípio ativo é preferivelmente de 5 a 80% em peso, em especial preferivelmente de 10 a 40% em peso e muito em especial preferivelmente de 5 a 50% em peso.

A forma farmacêutica de acordo com a invenção contém (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-
5 2-metil-propil)-fenol como tal e/ou como sal farmaceuticamente aceitável, normalmente em uma quantidade de 2,5 a 1.000 mg, especialmente de 5 a 800 mg, muito em especial preferivelmente de 5 a 600 mg, calculados como (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol por cada forma farmacêutica ou unidade de dose.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis do princípio ativo são, de acordo com a invenção,
10 sais fisiologicamente compatíveis no caso de uso farmacêutico, especialmente na administração correta a mamíferos ou seres humanos, especialmente a seres humanos. Tais sais farmacêuticos podem ser formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Preferivelmente, utiliza-se cloridrato como sal. Como tais sais farmacêuticos podem-se utilizar, por exemplo, sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos como, por
15 exemplo, preferivelmente cloridrato, bromidrato, sacarinato, sulfato, o sal do ácido metanosulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico e/ou ácido asparagínico, muito em especial preferivelmente como sal do cloridrato.

Para obter a resistência ao rompimento necessária da forma farmacêutica de acordo com
20 a invenção, utiliza-se pelo menos um polímero (C) sintético, semi-sintético ou natural com uma resistência ao rompimento, medida de acordo com o método apresentado nesta solicitação, de pelo menos 500 N, preferivelmente de 750 N. Para tanto, utiliza-se, preferivelmente, pelo menos um polímero selecionado do grupo que compreende poli(óxidos de alquilenos), preferivelmente poli(óxidos de metileno), poli(óxidos de etileno),
25 poli(óxidos de propileno), poliolefinas, preferivelmente polietilenos, polipropilenos,

poli(cloreto de vinila), policarbonatos, poliestirenos, polimetacrilatos, seus copolímeros e misturas de pelo menos dois representantes das classes poliméricas mencionadas ou dos polímeros. Em especial, preferivelmente utiliza-se um polímero solúvel em água ou expansível em água. Preferem-se os poli(óxidos de alquilenos) termoplásticos de elevado peso molecular. Em especial, preferem-se os poli(óxidos de etileno) com peso molecular de pelo menos 0,5 milhão, preferivelmente de pelo menos 1 milhão, em especial preferivelmente de 1 milhão a 15 milhões, determinado mediante medições reológicas. Os poli(óxidos de etileno) apresentam viscosidade a 25°C de 4500 a 17600 cP, medida em uma dissolução aquosa 5% em peso do polímero com ajuda de um viscosímetro Brookfield, modelo RVF (fuso nº 2 / velocidade de rotação 2 rpm), de 400 a 4000 cP, medida em uma dissolução aquosa 2% em peso do polímero com ajuda do viscosímetro acima mencionado (mas com fuso nº 1 ou 3 / velocidade de rotação 10 rpm) ou de 1650 a 10000 cP, medida em uma dissolução aquosa 1% em peso do polímero com ajuda do viscosímetro acima mencionado (mas com fuso nº 2 / velocidade de rotação 2 rpm) (vide Handbook of Pharmaceutical Excipients de Raymond C. Rowe entre outros, Edição 4, 2003, página 460).

Os polímeros são utilizados preferivelmente em pó para a produção da forma farmacêutica de acordo com a invenção. Estes podem ser solúveis em água ou expansíveis em água.

Preferivelmente, utiliza-se o componente (C) em uma quantidade de 20 a 99,9% em peso, em especial preferivelmente de pelo menos 35% em peso, muito em especial preferivelmente de pelo menos 50% em peso, com relação ao peso total da forma farmacêutica.

Como adjuvantes (B) podem-se utilizar os adjuvantes comuns conhecidos para a formulação de formas farmacêuticas sólidas. Estes são preferivelmente plastificantes,

como polietilenoglicol, adjuvantes que alteram a liberação de princípio ativo, como indicado a seguir, preferivelmente polímeros hidrofóbicos ou hidrófilos, preferivelmente hidrófilos, muito em especial preferivelmente hipromelose ou hidroxipropilmetilcelulose e/ou antioxidantes. Como antioxidantes ajustam-se o ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sais do ácido ascórbico, monotioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, 5 vitamina E e seus derivados, bissulfito de sódio, em especial preferivelmente butilhidroxitolueno (BHT) ou butilhidroxianisol (BHA) e alfa-tocoferol.

O antioxidante utiliza-se preferivelmente em quantidades de 0,01 a 10% em peso, preferivelmente de 0,03 a 5% em peso, com relação ao peso total da forma farmacêutica.

- 10 Além disso, para obter a resistência ao rompimento necessária da forma farmacêutica de acordo com a invenção, além dos polímeros anteriormente mencionados, pode-se utilizar adicionalmente pelo menos uma cera (D) natural, semi-sintética ou sintética, com resistência ao rompimento, medida de acordo com o método apresentado nesta solicitação, de pelo menos 500 N, preferivelmente de 750 N. Preferem-se ceras com
- 15 ponto de amolecimento de pelo menos 60°C. Preferem-se especialmente a cera de carnaúba e a cera de abelhas. Prefere-se muito especialmente a cera de carnaúba. A cera de carnaúba é uma cera natural obtida das folhas da palmeira de carnaúba e apresenta um ponto de amolecimento de 90°C, no máximo. No caso do uso adicional do componente de cera, este é utilizado com pelo menos um polímero (C), preferivelmente
- 20 com pelo menos um poli(óxido de etileno), em tais quantidades que a forma farmacêutica apresenta uma resistência ao rompimento de pelo menos 500 N, preferivelmente de 750 N, medida de acordo com o método apresentado nesta solicitação.

- As formas farmacêuticas de acordo com a invenção destacam-se porque, devido à sua dureza, não podem ser pulverizadas com ajuda dos meios de trituração habituais, como
- 25 morteiro e pistilo. Deste modo, é praticamente impossível o abuso por via oral, parenteral,

especialmente intravenosa ou nasal. Entretanto, para prevenir qualquer possível abuso das formas farmacêuticas de acordo com a invenção, as formas farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter em uma forma de realização preferida como adjuvantes (B) outros agentes que dificultam ou impedem o abuso.

- 5 Assim sendo, a forma farmacêutica de acordo com a invenção, protegida frente ao abuso, pode apresentar, além do princípio ativo a ser utilizado de acordo com a invenção, pelo menos um polímero (C) e opcionalmente pelo menos uma cera (D), também pelo menos um dos seguintes componentes de (a) a (e) que evitam o abuso como adjuvantes (B):

(a) pelo menos uma substância que irrita a cavidade nasal e/ou faríngea;

- 10 (b) pelo menos um agente que aumenta a viscosidade que, com ajuda de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso, preferivelmente na forma de um extrato aquoso obtido a partir da forma farmacêutica, forma um gel que, preferivelmente, ao ser introduzido em outra quantidade de líquido aquoso, continua podendo ser distinguido visualmente;

- 15 (c) pelo menos um antagonista opióide para o princípio ativo a ser utilizado;

(d) pelo menos um emético;

(e) pelo menos um corante como agente dissuasório;

(f) pelo menos uma substância amarga.

- Os componentes de (a) a (f) são adequados, qualquer deles, por si mesmos como
20 proteção adicional da forma farmacêutica de acordo com a invenção frente ao abuso.

Assim sendo, é adequado o componente (a) preferivelmente para proteger frente ao abuso por via nasal, oral e/ou parenteral, preferivelmente intravenosa, o componente (b) preferivelmente frente ao abuso por via parenteral, em especial preferivelmente por via intravenosa e/ou nasal, o componente (c) preferivelmente frente ao abuso por via nasal

- 25 e/ou parenteral, em especial preferivelmente por via intravenosa, o componente (d)

preferivelmente frente ao abuso por via parenteral, em especial preferivelmente por via intravenosa e/ou oral e/ou nasal, o componente (e) como agente dissuasório visual frente ao abuso por via oral ou parenteral e o componente (f) frente ao abuso por via oral ou nasal. Mediante o uso conjunto de pelo menos um dos componentes anteriormente

5 mencionados consegue-se dificultar de modo ainda mais eficaz o abuso no caso das formas farmacêuticas de acordo com a invenção.

Em uma forma de realização, a forma farmacêutica de acordo com a invenção também pode apresentar dois ou vários dos componentes de (a) a (f) em uma combinação, preferivelmente nas combinações (a), (b) e opcionalmente (c) e/ou (f) e/ou (e) ou ainda

10 (a), (b) e opcionalmente (d) e/ou (f) e/ou (e).

Em outra forma de realização, a forma farmacêutica de acordo com a invenção pode apresentar todos os componentes de (a) a (f).

Se a forma farmacêutica de acordo com a invenção compreender como proteção adicional frente ao abuso o componente (a), de acordo com a invenção, levar-se-ão em

15 conta como substâncias que irritam a cavidade nasal e/ou faríngea todas as substâncias que no caso da aplicação correspondente através da cavidade nasal e/ou faríngea produzem uma reação do organismo que é tão desagradável para o farmacodependente que não quer ou pode continuar a aplicação, por exemplo, um ardor, ou faz oposição à absorção do princípio ativo de modo fisiológico, por exemplo, mediante o aumento da

20 secreção nasal ou espirros. Estas substâncias que irritam normalmente a cavidade nasal e/ou faríngea também podem produzir, no caso da aplicação por via parenteral, especialmente intravenosa, uma sensação muito desagradável, até dores insuportáveis, de modo que o farmacodependente não quer ou pode continuar por mais tempo a aplicação.

25 Substâncias que irritam a cavidade nasal e/ou faríngea especialmente adequadas são

aquelas substâncias que produzem um ardor, uma coceira, um espirro, um aumento da secreção ou uma combinação de pelo menos duas destas irritações. O perito conhece as substâncias correspondentes e as quantidades que normalmente devem ser utilizadas ou estas podem ser determinadas mediante ensaios preliminares.

- 5 A substância que irrita a cavidade nasal e/ou faríngea do componente (a) baseia-se preferivelmente em uma ou várias substâncias ou uma ou várias partes vegetais de pelo menos uma droga de substância picante.

As drogas de substâncias picantes correspondentes são por si só conhecidas pelo perito e descrevem-se, por exemplo, em "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre
10 Inhaltsstoffe", do Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edição revisada, editoria Gustav Fischer, Stuttgart - New York, 1982, páginas 82 e seguintes. A descrição correspondente insere-se ao presente documento como referência e considera-se como sendo parte da divulgação. Por unidade de dosagem entende-se uma unidade de dose separada ou separável, como, por exemplo, um comprimido ou uma cápsula.

- 15 Preferivelmente, à forma farmacêutica de acordo com a invenção pode-se acrescentar como componente (a) uma ou várias substâncias de pelo menos uma droga de substância picante, selecionada do grupo que consiste em *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici fructus* (pimentão picante), *Capsici fructus acer* (pimenta de caiena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*,
20 *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri fructus* (pimenta), *Sinapis alba (Erucae) Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* e *Zingiberis Rhizoma*, selecionando-se em especial preferivelmente do grupo que consiste em *Capsici fructus* (pimentão picante), *Capsici Fructus acer* (pimenta de caiena) e *Piperis nigri fructus* (pimenta).

- 25 No caso das substâncias das drogas de substâncias picantes refere-se preferivelmente a

compostos de o-metoxi(metil)-fenol, composto de amidas ácidas, óleos de mostarda ou compostos de sulfeto ou de compostos derivados destes.

Prefere-se especialmente pelo menos uma substância das drogas de substâncias picantes selecionada do grupo que consiste em miristicina, elemicina, isoeugenol, α -asarona, safrol, "gingerols", xantorizo, capsaicinoides, preferivelmente capsaicina, derivados de capsaicina, como N-vainillil-9E-octadecenamida, diidrocapsaicina, nordiidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina e nomorcapsaicina, piperina, preferivelmente trans-piperina, glicosinolatos, preferivelmente baseados em óleos de mostarda não voláteis, em especial preferivelmente baseados em óleo de p-hidroxibenzil-mostarda, óleo de metilmercapto-mostarda ou óleo de metilsulfonil-mostarda, e compostos derivados destas substâncias.

Preferivelmente, a forma farmacêutica de acordo com a invenção também pode conter partes vegetais das drogas de substâncias picantes correspondentes em uma quantidade de 0,01 a 30% em peso, em especial preferivelmente de 0,1 a 0,5% em peso, em cada caso com relação ao peso total da unidade de administração.

Se for utilizada uma ou várias substâncias das drogas de substâncias picantes correspondentes, a sua quantidade em uma unidade de administração de acordo com a invenção é preferivelmente de 0,001 a 0,005% em peso, com relação ao peso total da unidade de administração.

Outra possibilidade para prevenir adicionalmente o abuso no caso da forma farmacêutica de acordo com a invenção consiste em acrescentar pelo menos um agente que aumenta a viscosidade como outro componente (b) que impede o abuso da forma farmacêutica, o qual, em uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso, preferivelmente na forma de um extrato aquoso obtido a partir da forma farmacêutica, forma um gel que praticamente não pode ser aplicado sem risco e que, preferivelmente, inclusive ao

introduzi-lo em outra quantidade de um líquido aquoso, continua podendo ser distinguido visualmente.

Uma distinção visual no sentido da presente solicitação significa que o gel que contém o princípio ativo formado com ajuda de uma quantidade mínima necessária de líquido aquoso, preferivelmente com ajuda de uma agulha de injeção, permanece essencialmente insolúvel e coesivo em outra quantidade de líquido aquoso a 37°C e não pode ser dispersado tão facilmente como para que seja possível uma aplicação parenteral, em especial intravenosa, sem risco. Preferivelmente, a duração da distinção visual é de pelo menos um minuto, preferivelmente de pelo menos 10 minutos.

10 O aumento da viscosidade até gel faz com que seja mais difícil ou inclusive impossível a sua passagem através da agulha ou a sua injetabilidade. Sempre que o gel puder ser distinguido visualmente significa que o gel obtido ao introduzi-lo em outra quantidade de líquido aquoso, por exemplo, mediante injeção em sangue, permanece primeiro na forma de um fio geralmente coesivo que, ainda que se quebre em pequenos fragmentos
15 mediante ações mecânicas, não pode ser dispersado ou inclusive dissolvido de modo que seja possível uma aplicação por via parenteral, especialmente intravenosa, sem risco. Em combinação com pelo menos outro componente (a) e de (d) a (f) presente, isto produz adicionalmente um ardor desagradável, vômitos, sabor desagradável e/ou dissuasão visual.

20 Portanto, uma aplicação intravenosa de um gel correspondente muito possivelmente à oclusão dos vasos, relacionada a danos graves para a saúde do farmacodependente.

Para comprovar se um agente que aumenta a viscosidade é adequado como componente (b) para sua utilização na forma farmacêutica de acordo com a invenção, mistura-se o princípio ativo com o agente que aumenta a viscosidade e suspende-se em 10 ml de água

25 a temperatura de 25°C. Se, neste caso, se formar um gel que satisfaz as condições

anteriormente mencionadas, o correspondente agente que aumenta a viscosidade será adequado para evitar ou impedir adicionalmente o abuso no caso das formas farmacêuticas de acordo com a invenção.

Se for acrescentado à forma farmacêutica obtida mediante o procedimento de acordo com a invenção o componente (b), utilizam-se preferivelmente um ou vários agentes que aumentam a viscosidade, que são selecionados do grupo que compreende celulose microcristalina com 11% em peso de carboximetilcelulose sódica (Avicel® RC 591), carboximetilcelulose sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poli(ácido acrílico) (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), farinha de semente de alfarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferivelmente de frutas cítricas ou maçãs (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), amido de milho de cera (C*Gel 04201®), alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)®), farinha de semente de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanana (Meyprogat 150®), farinha de semente de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenoglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato de sódio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), polissacarídeo fermentado – goma welan (K1A96), xantanos como goma xantana (Xantural 180®). Preferem-se especialmente os xantanos. As denominações indicadas entre parênteses são os nomes comerciais, sob os quais são colocados no mercado os respectivos materiais. Em geral, uma quantidade do(s) agente(s) que aumenta(m) a viscosidade mencionado(s) de preferivelmente de 0,1 a 20% em peso, em especial preferivelmente de 0,1 a 5% em peso, com relação à quantidade total da forma farmacêutica é suficiente para satisfazer as condições anteriormente mencionadas. Os agentes que aumentam a viscosidade do componente (b), se previstos, encontram-se na forma farmacêutica de acordo com a invenção preferivelmente em uma

quantidade de pelo menos 5 mg por unidade de administração, ou seja, por unidade de dose.

Em uma forma de realização especialmente preferida da presente invenção utilizam-se como componente (b) aqueles agentes que aumentam a viscosidade, os quais, com a
5 quantidade mínima necessária de líquido aquoso, preferivelmente mediante extração da forma farmacêutica, formam um gel que inclui bolhas de ar. Os géis assim obtidos destacam-se por um aspecto turvo mediante o qual é alertado visualmente o potencial farmacodependente e dissuadido de sua aplicação por via parenteral.

O componente (C) também pode servir opcionalmente como agente adicional que
10 aumenta a viscosidade, o qual forma um gel com ajuda de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso.

Também é possível dispor de modo separado entre si espacialmente o componente que aumenta a viscosidade e os demais componentes da forma farmacêutica de acordo com a invenção.

15 Além disso, a forma farmacêutica de acordo com a invenção pode apresentar, adicionalmente, para prevenir e proteger frente ao abuso, o componente (c), concretamente um ou vários antagonistas do princípio ativo a ser utilizado, de modo que o antagonista é disposto preferivelmente de modo separado espacialmente do restante dos componentes da forma farmacêutica de acordo com a invenção e não deve produzir
20 nenhum efeito no caso do seu uso correto.

O perito conhece antagonistas adequados para evitar o abuso do princípio ativo utilizado e estes podem ser apresentados na forma farmacêutica de acordo com a invenção como tais ou na forma de derivados correspondentes, especialmente ésteres ou éteres, ou, em cada caso, na forma de compostos fisiologicamente compatíveis, correspondentes,
25 especialmente na forma de seus sais ou solvatos.

Como antagonista utiliza-se preferivelmente uma substância selecionada do grupo que compreende nalaxona, naltrexona, nalmofeno, nalida e nalmexoma, em cada caso opcionalmente na forma de um composto fisiologicamente compatível, correspondente, especialmente na forma de uma base, um sal ou solvato. Preferivelmente, se for prevista a incorporação com o componente (c), os antagonistas correspondentes utilizam-se em uma quantidade de pelo menos 1 mg, em especial preferivelmente em uma quantidade de 3 a 100 mg, muito em especial preferivelmente de 5 a 50 mg por forma de administração, ou seja, por unidade de dose.

Preferivelmente, a forma farmacêutica de acordo com a invenção apresenta o componente de antagonista em uma dosagem terapêutica habitual conhecida pelo perito, em especial preferivelmente em uma quantidade por unidade de dose que duplica ou triplica a dosagem habitual.

Se a combinação para prevenir e proteger adicionalmente a forma farmacêutica de acordo com a invenção frente ao abuso compreender o componente (d), poderá apresentar pelo menos um emético, que se apresentará preferivelmente em uma disposição separada espacialmente do restante dos componentes da forma farmacêutica de acordo com a invenção e que não deverá produzir nenhum efeito no organismo no caso de um uso correto.

O perito conhece os eméticos adequados para evitar adicionalmente o abuso da forma farmacêutica de acordo com a invenção e estes podem ser apresentados na forma farmacêutica de acordo com a invenção como tais ou na forma de derivados correspondentes, especialmente ésteres ou éteres, ou em cada caso na forma de compostos fisiologicamente compatíveis correspondentes, especialmente na forma de seus sais ou solvatos.

Para a forma farmacêutica de acordo com a invenção leva-se em conta preferivelmente

um emético baseado em uma ou várias substâncias de *Ipecacuanhae radix* (raiz de ipecacuanha), preferivelmente baseado na substância emetina, tal como descrito em “Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre inhaltsstoffe”, do Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edição revisada, editora Gustav Fischer, Stuttgart, New York, 1982. A descrição bibliográfica correspondente insere-se no presente documento como referência e considera-se como sendo parte da divulgação.

Preferivelmente, a forma farmacêutica de acordo com a invenção pode apresentar como componente (d) o emético emetina, preferivelmente em uma quantidade de pelo menos 3 mg, em especial preferivelmente de pelo menos 10 mg e muito em especial preferivelmente em uma quantidade de pelo menos 20 mg por forma farmacêutica, ou seja, unidade de dose.

Outrossim, como emético pode ser utilizada preferivelmente apomorfina como proteção adicional frente ao abuso, preferivelmente em uma quantidade preferivelmente de pelo menos 3 mg, em especial preferivelmente de pelo menos 5 mg e muito em especial preferivelmente de pelo menos 7 mg por unidade de dose.

Se a forma farmacêutica de acordo com a invenção contiver o componente (e) como adjuvante adicional para evitar o abuso, então, usando um corante deste tipo, especialmente ao tentar extrair o princípio ativo para uma aplicação por via parenteral, preferivelmente intravenosa, ocorrerá uma coloração intensa de uma dissolução aquosa correspondente que poderá levar a dissuadir o farmacodependente em potencial. Também o abuso por via oral, que é realizado normalmente mediante uma extração aquosa do princípio ativo, pode ser evitado por meio desta coloração. Corantes adequados, bem como as quantidades requeridas para o efeito dissuasório necessário devem ser retirados do documento WO 03/15531, de modo que a descrição correspondente deve ser considerada parte da presente divulgação e incorpora-se no

presente documento como referência.

Se a forma farmacêutica de acordo com a invenção contiver como adjuvante adicional que evita o abuso o componente (f), então, mediante esta adição de pelo menos uma substância amarga, através do aumento do sabor ruim da forma farmacêutica que aparece com ela, evita-se adicionalmente o abuso por via oral e/ou nasal.

Substâncias amargas adequadas, bem como as quantidades eficazes para o uso, devem ser retiradas do documento US-2003/0064099, cuja divulgação correspondente deve ser considerada como divulgação da presente solicitação e insere-se no presente documento como referência. Preferivelmente, como substâncias amargas são adequados óleos aromáticos, preferivelmente essência de menta, essência de eucalipto, essência de amêndoa amarga, mentol, aromas frutais, preferivelmente substâncias aromáticas de limões, laranjas, limas, grapefruit ou misturas dos mesmos, e/ou benzoato de denatônio (Bitrex®). Utiliza-se em especial preferivelmente benzoato de denatônio.

Para garantir uma administração única diária, a forma farmacêutica de acordo com a invenção apresenta o princípio ativo pelo menos em parte na forma de liberação sustentada, de modo que a liberação sustentada do princípio ativo pode ser obtida com ajuda de materiais e procedimentos comuns, conhecidos pelo perito, por exemplo, mediante integração do princípio ativo em uma matriz de liberação sustentada ou mediante a aplicação de uma ou várias coberturas de liberação sustentada. Mas a liberação do princípio ativo deve ser controlada de modo que as condições anteriormente mencionadas sejam satisfeitas em cada caso, como, por exemplo, no caso de uma aplicação correta da forma farmacêutica, para que o princípio ativo seja liberado de forma praticamente completa, antes que o componente (c) e/ou (d) opcionalmente presentes possam desenvolver um efeito prejudicial. Especialmente, a liberação do princípio ativo deve garantir um efeito analgésico durante pelo menos 24 horas.

Se a liberação do princípio ativo a partir da forma farmacêutica de acordo com a invenção for controlada com ajuda de pelo menos uma cobertura de liberação sustentada, a cobertura de liberação sustentada pode ser composta por materiais comuns, conhecidos pelo perito.

- 5 Em uma forma de realização preferida das formas farmacêuticas de acordo com a invenção, a cobertura de liberação sustentada baseia-se preferivelmente em um polímero insolúvel em água, sintético e/ou natural, opcionalmente alterado ou em uma cera natural, semi-sintética ou sintética ou em uma graxa ou em um álcool graxo ou em uma mistura de pelo menos dois dos componentes anteriormente mencionados.
- 10 Para a produção de uma cobertura de liberação sustentada utilizam-se como polímeros insolúveis em água preferivelmente poli(met)acrilato, de modo especialmente preferível poli(alquil-(C₁₋₄)-(met)acrilato), poli(dialquil-(C₁₋₄)-aminoalquil-(C₁₋₄)-(met)acrilato) e/ou seus copolímeros, muito em especial preferivelmente copolímeros de etilacrilato e metilmetacrilato com uma relação molar dos monômeros de 2:1 (Eudragit NE30D®),
- 15 copolímeros de etilacrilato, metilmetacrilato e cloreto de trimetilamonimetilmetacrilato com uma relação molar dos monômeros de 1:2:0,2 (Eudragit RL®) ou uma mistura de pelo menos dois destes copolímeros anteriormente mencionados. Estes materiais de cobertura podem ser obtidos no mercado como dispersões de látex aquosas 30% em peso, ou seja, como Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® ou Eudragit RL30D®, e
- 20 também são utilizados como material de cobertura.

Igualmente, como polímeros insolúveis em água para a produção de uma cobertura de liberação sustentada das formas farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser utilizados preferivelmente poli(acetato de vinila), opcionalmente em combinação com outros adjuvantes. Estes podem ser obtidos no mercado como dispersão aquosa

25 contendo 27% em peso de poli(acetato de vinila), 2,5% em peso de povidona e 0,3% em

peso de laurilsulfato de sódio (Kollicoat SR 30 D®).

Em outra forma de realização preferida, as coberturas de liberação sustentada da forma farmacêutica de acordo com a invenção baseiam-se em derivados de celulose insolúveis em água, preferivelmente alquilceluloses, como por exemplo etilcelulose ou ésteres de
5 celulose, como por exemplo acetato de celulose. As coberturas de etilcelulose ou de acetato de celulose aplicam-se preferivelmente a partir de dispersão aquosa de pseudolatex. As dispersões aquosas de pseudolatex de etilcelulose colocam-se no mercado como dispersões 30% em peso (Aquacoat®) ou como dispersões 25% em peso (Surelease®).

- 10 Se a cobertura de liberação sustentada basear-se em um polímero insolúvel em água, natural e/ou sintético, opcionalmente alterado, a dispersão de cobertura ou dissolução poderá apresentar, além do polímero correspondente, um plastificante comum fisiologicamente compatível, conhecido pelo perito, para diminuir a temperatura mínima de formação de película.
- 15 Plastificantes adequados são, por exemplo, diésteres lipófilos de um ácido dicarboxílico alifático ou aromático com C₆-C₄₀ e um álcool alifático com C₁-C₈, como por exemplo ftalato de dibutila, ftalato de dietila, sebacato de dibutila ou sebacato de dietila, ésteres hidrófilos ou lipófilos do ácido cítrico, como, por exemplo, citrato de trietila, citrato de tributila, citrato de acetiltributila ou citrato de acetiltrietila, polietilenoglicóis, propilenoglicol,
20 ésteres da glicerina, como, por exemplo, triacetina, Myvacet® (mono e diglicéridos acetilados, de C₂₃H₄₄O₅ a C₂₅H₄₇O₇), triglicérides de cadeia média (Miglycol®), ácido oléico ou misturas de pelo menos dois dos plastificantes acima mencionados. Preferivelmente, as dispersões aquosas de Eudragit RS® e opcionalmente Eudragit RL® contêm citrato de trietila.
- 25 Preferivelmente, uma cobertura de liberação sustentada da forma farmacêutica de acordo

com a invenção contém plastificante em quantidades de 5 a 50% em peso, em especial preferivelmente de 10 a 40% em peso e muito em especial preferivelmente de 10 a 30% em peso, com relação à quantidade de polímero utilizada. Em casos individuais, por exemplo, para acetato de celulose, também podem ser utilizadas quantidades maiores de plastificantes.

Além disso, uma cobertura de liberação sustentada pode apresentar outros adjuvantes comuns, conhecidos pelo perito, como, por exemplo, lubrificantes, preferivelmente talco ou monoestearato de glicerina, pigmentos corantes, preferivelmente óxido de ferro ou dióxido de titânio ou tensoactivos, como, por exemplo, Tween 80®.

- 10 O perfil de liberação do princípio ativo pode ser ajustado também mediante possibilidades comuns, conhecidas pelo perito, como, por exemplo, mediante a grossura da cobertura ou usando outros adjuvantes como constituintes da cobertura. Adjuvantes adequados são, por exemplo, formadores de poros hidrófilos ou dependentes do pH, como, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, acetato-ftalato de celulose, acetato-succinato de
- 15 hipromelose, lactose, polietilenoglicol ou manitol ou polímeros solúveis em água, como, por exemplo, polivinilpirrolidona ou celulosas solúveis em água, preferivelmente hipromelose ou hidroxipropilcelulose.

Para a liberação do princípio ativo a ser utilizado, as formas farmacêuticas de acordo com a invenção podem apresentar adicionalmente também uma cobertura resistente aos

20 sucos gástricos, que é dissolvida em função do pH. Mediante esta cobertura pode-se conseguir que as formas farmacêuticas de acordo com a invenção passem pelo trato gástrico de forma não dissolvida e o princípio ativo seja liberado somente no trato intestinal.

A cobertura resistente aos sucos gástricos baseia-se preferivelmente em copolímeros de

25 ácido metacrílico / alquilmetacrilato, preferivelmente metacrilato de metila, como

copolímeros de ácido metacrílico ou metacrilato de etileno com uma relação molar dos monômeros respectivos de 1:1 a 1:2, como Eudragit L®, Eudragit S®, Eudragit L30D-55®.

Uma cobertura de liberação sustentada pode ser aplicada de acordo com os
5 procedimentos habituais, conhecidos pelo perito, como, por exemplo, mediante pulverização de dissoluções, dispersões ou suspensões, mediante procedimentos de fusão ou mediante procedimentos de pulverização a seco. As dissoluções, dispersões ou suspensões podem ser utilizadas na forma de dissoluções ou dispersões aquosas ou orgânicas. Neste sentido, utilizam-se preferivelmente as dispersões aquosas. Como
10 dissolventes orgânicos podem ser utilizados álcoois, por exemplo, etanol ou isopropanol, cetonas, como, por exemplo, acetona, ésteres, por exemplo, acetato de etila, utilizando preferivelmente álcoois e cetonas. Os procedimentos de cobertura conhecem-se a partir do estado da técnica, por exemplo, H. Sucker, editora Georg Thieme, 1991, páginas 347 e seguintes. Incorporam-se no presente documento como referência e consideram-se,
15 portanto, como sendo parte da divulgação.

Se a forma farmacêutica de acordo com a invenção for apresentada de forma multiparticulada, a cobertura de liberação sustentada aplicar-se-á preferivelmente de modo que as formas multiparticuladas que contêm o princípio ativo sejam cobertas após a sua liberação com ajuda do procedimento de leito fluidizado após a sua produção com os
20 polímeros correspondentes e opcionalmente outros adjuvantes a partir de meios aquosos e/ou orgânicos, preferivelmente meios aquosos, e seguir-se-á a cobertura, preferivelmente de modo simultâneo, às temperaturas comuns no leito fluidizado.

Preferivelmente, a secagem de uma cobertura a base de poli(met)acrilato ocorre a temperaturas no intervalo de 30 a 50°C, em especial preferivelmente de 35 a 45°C. Para
25 coberturas baseadas em celulose, como, por exemplo, etilcelulose, a secagem ocorre

preferivelmente a uma temperatura no intervalo de 50 a 80°C, em especial preferivelmente no intervalo de 55 a 65°C. Quando necessário, após a secagem poderá ser acoplada uma atemperação para obter um perfil de liberação estável.

5 A liberação sustentada do princípio ativo da forma farmacêutica de acordo com a invenção pode ser obtida também mediante a integração do princípio ativo em uma matriz de liberação sustentada.

Como materiais para uma matriz de liberação sustentada podem ser utilizados preferivelmente polímeros hidrófilos, fisiologicamente compatíveis, preferivelmente éteres de celulose, ésteres de celulose e/ou resinas acrílicas. Utilizam-se, em especial, 10 preferivelmente etilcelulose, metilcelulose, hipromelose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, ácido poli(met)acrílico e/ou seus derivados, como seus sais, amidas ou ésteres.

Se forem utilizados compostos hidrófobos como matriz de liberação sustentada, poderão ser utilizados polímeros hidrófobos, ceras, graxas, ácidos graxos de cadeia longa, álcoois 15 graxos ou ésteres ou éteres correspondentes ou suas misturas. Utilizam-se em especial preferivelmente como compostos hidrófobos mono ou diglicéridos de ácidos graxos C₁₂-C₃₀ e/ou álcoois graxos C₁₂-C₃₀ e/ou ceras ou suas misturas.

Também é possível utilizar misturas dos materiais de matriz hidrófilos e hidrófobos anteriormente mencionados.

20 Preferivelmente, o componente (b) como agente que aumenta a viscosidade também pode servir como material para uma matriz de liberação sustentada, quando a estrutura da forma farmacêutica de acordo com a invenção o permitir.

Além disso, o componente (C) e o componente (D) opcionalmente presente, que servem para obter a resistência ao rompimento necessária de acordo com a invenção, de pelo 25 menos 500 N, preferivelmente de 750 N, também podem servir opcionalmente como

materiais de matriz de liberação sustentada adicionais.

O perito conhece os compostos de liberação sustentada correspondentes e os procedimentos para atrasar a liberação das formas farmacêuticas de acordo com a invenção, bem como para a aplicação de coberturas resistentes aos sucos gástricos, como, por exemplo, a partir de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials", de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edição, 1998, Medpharm Scientific Publishers. A descrição bibliográfica correspondente insere-se no presente documento como referência e considera-se como sendo parte da divulgação.

As formas farmacêuticas de acordo com a invenção ajustam-se para a tomada oral, vaginal ou retal, preferivelmente oral, uma vez por dia em humanos e animais.

A forma farmacêutica de acordo com a invenção pode ser apresentada de forma multiparticulada, preferivelmente na forma de microcomprimidos, microgrânulos, granulados, esferas, pérolas ou grânulos, opcionalmente introduzidas em cápsulas ou comprimidas para obter comprimidos. Preferivelmente, as formas multiparticuladas apresentam um tamanho ou distribuição de tamanhos no intervalo de 0,1 a 3 mm, em especial preferivelmente no intervalo de 0,5 a 2 mm. Em função da forma farmacêutica desejada, também são utilizados opcionalmente os adjuvantes (B) habituais para a formulação da forma farmacêutica.

Em uma forma de realização especialmente preferida, a forma farmacêutica de acordo com a invenção encontra-se na forma de um comprimido, uma cápsula ou na forma de um sistema terapêutico oral osmótico (OROS, "Oral Release Osmotic System"), preferivelmente quando está presente pelo menos ainda outro componente de (a) a (f) que impede o abuso.

- A forma farmacêutica sólida, protegida frente ao abuso de acordo com a invenção, é preparada preferivelmente misturando os componentes (A), (C) e opcionalmente (D), opcionalmente pelo menos um dos componentes de (a) a (f) adicionais, que impedem o abuso, e opcionalmente os outros adjuvantes (B), como preferivelmente os compostos de
- 5 matriz de liberação sustentada (de modo que, se necessário, os componentes de (a) a (f) são misturados separadamente com os componentes (C) e opcionalmente (D)), e a(s) mistura(s) resultante(s) é(são) modelada(s) sob ação de uma força opcionalmente após uma granulação para obter a forma farmacêutica com ação de calor prévia ou simultânea. A granulação pode ser realizada de acordo com um procedimento de fusão ou conforme
- 10 uma granulação úmida.
- Esta(s) mistura(s) dos componentes da forma farmacêutica de acordo com a invenção pode(m) ser realizada(s) em um aparelho de mistura conhecido pelo perito. O aparelho de mistura pode ser, por exemplo, uma misturadora de rolete, misturadora com agitação, misturadora-cortadora ou misturadora forçada.
- 15 A(s) mistura(s) resultante(s) é(são) modelada(s) preferivelmente de modo direto sob ação de uma força para obter a forma farmacêutica de acordo com a invenção com ação de calor prévia e/ou simultânea. Por exemplo, a mistura pode ser modelada mediante compressão direta para obter comprimidos. No caso de uma compressão direta com ação de calor simultânea, as ferramentas para preparar comprimidos, ou seja, o molde
- 20 superior, o molde inferior e o troquel, são aquecidas brevemente pelo menos até a temperatura de amolecimento do polímero (C) e ao mesmo tempo realiza-se a prensagem. No caso de uma compressão direta com ação de calor prévia, o produto a ser prensado aquece-se diretamente antes da compressão até pelo menos a temperatura de amolecimento do componente (C) e a seguir prensa-se.
- 25 A(s) mistura(s) resultante(s) dos componentes (A), (C), opcionalmente (D), os

componentes de (a) a (f) opcionalmente presentes e opcionalmente outros adjuvantes (B), especialmente os compostos de matriz de liberação sustentada, também pode(m) ser granulados primeiro e depois modelados sob ação de uma força para dar a forma farmacêutica de acordo com a invenção com ação de calor prévia ou simultânea.

- 5 Também é possível modelar a mistura resultante contendo o princípio ativo e/ou um ou vários dos seus sais (A) farmaceuticamente aceitáveis, bem como opcionalmente adjuvantes (B) fisiologicamente compatíveis como os componentes de (a) a (f) e opcionalmente os compostos de matriz de liberação sustentada e pelo menos um polímero (C) sintético ou natural e opcionalmente uma cera (D), sob ação de uma força
- 10 para modelar a forma farmacêutica, opcionalmente isolar os produtos modelados e opcionalmente separá-los respectivamente por tamanhos e depois ou durante um aquecimento até pelo menos o ponto de amolecimento do componente (C) deixá-los sob ação de uma força, até que os produtos modelados apresentem uma resistência ao rompimento de pelo menos 500 N, preferivelmente de pelo menos 750 N, opcionalmente
- 15 dotar de uma cobertura, opcionalmente uma cobertura de liberação sustentada e opcionalmente misturar novamente todos os produtos modelados. Uma forma de proceder é também objeto da solicitação de patente internacional PCT/EP2004/014679, cuja divulgação correspondente insere-se no presente documento como referência e, portanto, considera-se como sendo parte da divulgação da presente solicitação. O perito sabe que
- 20 nesse caso, através da utilização de antioxidantes, pode-se renunciar opcionalmente à manutenção de uma atmosfera inerte durante o processo de preparação (?).

Além disso, o aquecimento necessário da mistura e/ou dos produtos modelados antes ou durante a ação necessária de uma força para atingir a resistência ao rompimento de acordo com a invenção ou ainda uma dureza de pelo menos 500 N, preferivelmente de

25 750 N, pode-se conseguir com ajuda de ultra-sons. Uma forma de proceder

correspondente é divulgada na solicitação de patente internacional PCT/EP2005/004225 e insere-se no presente documento como referência e é, portanto, parte da divulgação da presente invenção.

Se os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) estiverem presentes na forma farmacêutica de acordo com a invenção, dever-se-á levar em conta que estão formulados de tal modo ou dosados em quantidades tão pequenas que, no caso da aplicação correta da forma farmacêutica, não podem desenvolver praticamente nenhum efeito prejudicial para o paciente ou para a eficácia do princípio ativo.

Se a forma farmacêutica de acordo com a invenção contiver o componente (d) e/ou (f), a dosagem será escolhida de tal modo que, no caso de uma aplicação oral correta, não ocorrerá nenhum efeito negativo. Entretanto, se a dosagem prevista da forma farmacêutica for ultrapassada por descuido, especialmente no caso de crianças, ou no caso de abuso, ocorrerá mal-estar e/ou náuseas e/ou sabor desagradável. O perito pode determinar facilmente mediante ensaios preliminares simples a quantidade respectiva do componente (d) e/ou (f) que o paciente ainda tolera no caso da aplicação oral correta.

Além da quase impossibilidade de pulverizar a forma farmacêutica de acordo com a invenção, se para proteger a forma farmacêutica for disposto que deverá conter os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), estes componentes deverão ser utilizados em uma dosagem tão alta que, no caso de uma aplicação abusiva da forma farmacêutica, desencadearão um efeito negativo intenso ao farmacodependente. Isto obtém-se preferivelmente mediante uma separação espacial pelo menos do princípio ativo a ser utilizado dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), de modo que preferivelmente o princípio ativo se encontre em pelo menos uma subunidade (X) e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) em pelo menos uma subunidade (Y) e de modo que os componentes (c), (d) e (f) não desenvolvam sua ação durante a tomada e/ou no organismo, no caso de uma aplicação

correta da forma farmacêutica, e o restante dos componentes da formulação, especialmente os componentes (C) e opcionalmente (D), sejam idênticos.

Se a forma farmacêutica de acordo com a invenção apresentar pelo menos 2 dos componentes (c) e (d) ou (f), estes poderão se encontrar respectivamente nas mesmas ou
5 em diferentes subunidades (Y). Preferivelmente, se estiverem presentes, todos os componentes (c) e (d) e (f) encontrar-se-ão em uma ou na mesma subunidade (Y).

No caso de uma separação espacial em subunidade(s) (X) e subunidade(s) (Y) e independentemente da disposição destas subunidades na forma farmacêutica, uma subunidade (X) contém o princípio ativo na forma de liberação sustentada, de modo que
10 esta garante uma administração única diária em uma liberação controlada.

Subunidades no sentido da presente invenção são formulações sólidas que contêm, em cada caso, além dos adjuvantes comuns, conhecidos pelo perito, o princípio ativo, pelo menos um polímero (C), opcionalmente uma cera (D) e opcionalmente pelo menos um dos componentes (a) e/ou (b) e/ou (e) opcionalmente presentes ou ainda, em cada caso,
15 pelo menos um polímero (C) e o(s) antagonista(s) e/ou o emético (os eméticos) e/ou o componente (e) e/ou o componente (f) e opcionalmente pelo menos um dos componentes (a) e/ou (b) opcionalmente presentes, bem como opcionalmente os compostos de matriz de liberação sustentada. Neste sentido, deve-se levar em conta que cada uma das subunidades é formulada de acordo com o procedimento anteriormente indicado.

20 Uma vantagem essencial da formulação separada do princípio ativo a ser utilizado dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) em subunidades (X) e (Y) da forma farmacêutica de acordo com a invenção consiste em que, no caso de sua aplicação correta, os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) praticamente não são liberados durante a tomada e/ou no organismo ou somente são liberados em quantidades tão pequenas que não
25 desenvolvem nenhum efeito prejudicial para o paciente ou para os resultados do

tratamento, ou que durante a passagem através do organismo do paciente somente são liberados naqueles locais de liberação nos quais não ocorre uma absorção suficiente como para produzir efeito. Preferivelmente, no caso de uma aplicação correta da forma farmacêutica, os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) praticamente não são liberados no organismo do paciente ou o paciente não os percebe.

O perito compreende que estas condições anteriormente mencionadas podem variar em função dos componentes (c), (d) e/ou (f) utilizados respectivamente, bem como da formulação das subunidades ou ainda da forma farmacêutica. A formulação ótima para a respectiva forma farmacêutica pode ser determinada mediante ensaios preliminares simples. É decisivo que as subunidades respectivas contendam o polímero (C) e opcionalmente (D) e que sejam formuladas do modo indicado.

Se o farmacodependente conseguir, contra todo prognóstico, triturar uma forma farmacêutica deste tipo, apresentando os componentes (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f) em subunidades (Y), e obter um pó que deve ser extraído com um agente de extração adequado, com a finalidade da tomada abusiva do princípio ativo, obtêm-se, além do princípio ativo, os respectivos componentes (c) e/ou (e) e/ou (f) e/ou (d) em uma forma na qual não podem ser separados facilmente do princípio ativo, de modo que durante a aplicação da forma farmacêutica manipulada, especialmente no caso de administração por via oral e/ou parenteral, desenvolve o seu efeito já durante a tomada e/ou no organismo e produz adicionalmente um efeito negativo correspondente aos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) no farmacodependente ou o dissuade de intentar extrair o princípio ativo mediante a coloração e assim impede o abuso da forma farmacêutica.

A formulação de uma forma farmacêutica de acordo com a invenção, na qual foi feita a separação espacial do princípio ativo dos componentes (c), (d) e/ou (e), preferivelmente mediante a formulação em diferentes subunidades, pode ocorrer de diversas formas,

podendo se encontrar as subunidades correspondentes na forma farmacêutica de acordo com a invenção, respectivamente, em qualquer disposição espacial entre elas, sempre que forem cumpridas as condições anteriormente mencionadas para a liberação dos componentes (c) e/ou (d) por um lado e para a liberação do princípio ativo, concretamente

5 uma liberação controlada para uma administração única diária, por outro lado.

O perito compreende que o(s) componente(s) (a) e/ou (b) opcionalmente também presentes podem ser formulados na forma farmacêutica de acordo com a invenção, preferivelmente tanto nas subunidades (X) e (Y) respectivas, quanto na forma de subunidades (Y') independentes correspondentes às subunidades (X) e (Y), sempre que

10 não for afetada a proteção da forma farmacêutica frente ao abuso, nem a liberação do princípio ativo durante 24 horas pelo tipo de formulação no caso da aplicação correta, e o polímero (C) for formulado de forma conjunta e a formulação for realizada de acordo com o procedimento anteriormente indicado.

Em uma forma de realização preferida da forma farmacêutica de acordo com a invenção

15 as subunidades (X) e (Y) encontram-se de forma multiparticulada, preferindo-se os microcomprimidos, microcápsulas, microgrânulos, granulados, esferas, pérolas ou grânulos (pellets), e escolhendo a mesma forma, ou seja, configuração, tanto para a subunidade (X) quanto para a (Y), para que não seja possível uma separação das subunidades (X) das (Y) mediante seleção mecânica. Preferivelmente, as formas

20 multiparticuladas apresentam um tamanho no intervalo de 0,1 a 3 mm, preferivelmente de 0,5 a 2 mm.

As subunidades (X) e (Y) de forma multiparticulada também podem, preferivelmente, ser introduzidas em uma cápsula ou ser prensadas para obter um comprimido, de modo que as formulações finais respectivas são realizadas de tal modo que as subunidades (X) e

25 (Y) também são mantidas na forma farmacêutica resultante.

As subunidades (X) e/ou (Y) multiparticuladas respectivas com idêntica conformação tampouco deveriam ser distinguidas visualmente entre si, para que o farmacodependente não possa separá-las mediante simples seleção. Isto pode ser garantido, por exemplo, mediante a aplicação de coberturas idênticas que podem exercer, além desta função de
5 igualação, outras funções, como, por exemplo, a liberação sustentada do princípio ativo ou um acabamento resistente aos sucos gástricos e/ou um disfarce do sabor das subunidades respectivas.

Em outra forma de realização preferida da presente invenção, as subunidades (X) e (Y) estão dispostas, respectivamente, na forma de camadas.

- 10 Preferivelmente, para tanto, as subunidades (X) e (Y) na forma de camadas na forma farmacêutica de acordo com a invenção estão dispostas verticalmente ou horizontalmente entre elas, podendo se encontrar em cada caso também uma ou várias subunidades (X) na forma de camadas e uma ou várias subunidades (Y) na forma de camadas na forma farmacêutica, de modo que, além das séries de camadas (X)-(Y) ou (X)-(Y)-(X) preferidas,
15 também é considerada qualquer outra série de camadas, opcionalmente em combinação com camadas que contêm os componentes (a) e/ou (b).

Igualmente, prefere-se uma forma farmacêutica de acordo com a invenção na qual a subunidade (Y) constitui um núcleo que é coberto completamente pela subunidade (X) de liberação sustentada, podendo estar presente entre estas camadas uma camada de
20 separação (Z). Uma estrutura correspondente é adequada preferivelmente também para as formas multiparticuladas anteriormente mencionadas, de modo que então ambas as subunidades (X) e (Y), bem como uma camada de separação (Z) opcionalmente presente, que deve satisfazer os requisitos de dureza de acordo com a invenção, são formuladas em uma e a mesma forma multiparticulada.

- 25 Em outra forma de realização preferida da forma farmacêutica de acordo com a invenção,

a subunidade (X) constitui um núcleo que está coberto pela subunidade (Y), de modo que está presente pelo menos um conduto que leva do núcleo à superfície da forma farmacêutica.

Entre uma camada da subunidade (X) e uma camada da subunidade (Y), a forma farmacêutica de acordo com a invenção pode apresentar, respectivamente, uma ou
5 várias, preferivelmente uma, camada de separação (Z), opcionalmente expansível, para a separação espacial da subunidade (X) da (Y).

Se a forma farmacêutica de acordo com a invenção apresentar as subunidades (X) e (Y) na forma de camadas, bem como uma camada de separação (Z) opcionalmente presente,
10 em, pelo menos parcialmente, uma disposição vertical ou horizontal, estará presente, preferivelmente na forma de um comprimido, um produto de coextrusão ou um produto de laminação.

Neste caso, em uma forma de realização especialmente preferida, pode estar coberta completamente a superfície livre da subunidade (Y), e opcionalmente pelo menos uma
15 parte da superfície livre da(s) subunidade(s) (X), e opcionalmente pelo menos uma parte da superfície livre da(s) camada(s) de separação (Z) opcionalmente presentes, com pelo menos uma camada barreira (Z') que impede a liberação do componente (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f). A camada barreira (Z') também deve satisfazer os requisitos de dureza de acordo com a invenção.

20 Igualmente, prefere-se especialmente uma forma de realização da forma farmacêutica de acordo com a invenção que apresenta uma disposição vertical ou horizontal das camadas das subunidades (X) e (Y) e pelo menos uma camada de empurrar ("push") (p) dispostas entre elas, bem como opcionalmente uma camada de separação (Z), na qual todas as superfícies livres da estrutura em camadas composta pelas subunidades (X) e (Y), a
25 camada "push" e a camada de separação (Z) opcionalmente presente, estão equipadas

com uma cobertura (E) semipermeável, que é permeável para um meio de liberação, ou seja, normalmente um líquido fisiológico, e essencialmente impermeável para o princípio ativo e para o componente (c) e/ou (d) e/ou (f) e de modo que esta cobertura (E) na área da subunidade (X) apresenta pelo menos uma abertura para a liberação do princípio ativo.

5 O perito conhece uma forma farmacêutica correspondente, por exemplo, com a denominação de sistema terapêutico oral osmótico (OROS), bem como materiais e procedimentos adequados para a sua produção, dentre outros, a partir dos documentos US 4.612.008, US 4.765.989 e US 4.783.337. A descrição correspondente insere-se no presente documento como referência e considera-se como sendo parte da divulgação.

10 A partir do estado da técnica, o perito conhece igualmente uma forma farmacêutica que contém um opióide analgésico e um corante como agente dissuasório (WO 03/015531). Preferivelmente, o núcleo do comprimido é composto por duas camadas, uma camada que contém opióides e uma camada “push”, de modo que a camada “push” contém o corante como agente dissuasório. A descrição correspondente insere-se no presente
15 documento como referência e considera-se como sendo parte da divulgação.

Em outra forma de realização preferida, a subunidade (X) da forma farmacêutica de acordo com a invenção tem a forma de um comprimido, cuja faixa lateral e opcionalmente uma das faces estão cobertas com uma camada barreira (Z') que contém o componente (c) e/ou (d) e/ou (f).

20 O perito compreende que os adjuvantes, utilizados em cada caso na formulação da forma farmacêutica de acordo com a invenção, das subunidades (X) e/ou (Y), bem como opcionalmente da(s) camada(s) de separação (Z) presente(s) e/ou da(s) camada(s) barreira (Z'), variam em função da sua disposição na forma farmacêutica de acordo com a invenção, do tipo de aplicação, bem como em função do princípio ativo presente, ou ainda
25 dos componentes (a) e/ou (b) e/ou (e) opcionalmente presentes e do componente (c) e/ou

(d) e/ou (f), mantendo a liberação do princípio ativo durante 24 horas. O perito conhece os materiais que dispõem das propriedades requeridas em cada caso.

Se a liberação do componente (c) e/ou (d) e/ou (f) a partir da subunidade (Y) da forma farmacêutica de acordo com a invenção for impedida com ajuda de uma cobertura,
5 preferivelmente uma camada barreira, a subunidade poderá ser composta de materiais comuns, conhecidos pelo perito, sempre que contiver pelo menos um polímero (C) e opcionalmente o componente (D) para satisfazer a condição de dureza da forma farmacêutica de acordo com a invenção.

Se não estiver prevista uma camada barreira (Z') correspondente para impedir a liberação
10 do componente (c) e/ou (d) e/ou (f), os materiais das subunidades deverão ser escolhidos de modo que seja descartada praticamente uma liberação do respectivo componente (c) e/ou (d) a partir da subunidade (Y).

Para tanto, podem ser utilizados preferivelmente os materiais enumerados a seguir, que também são adequados para a formação da camada barreira.

15 Materiais preferidos são aqueles que são selecionados do grupo que compreende alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano e ácido sebácico], preferivelmente em uma relação molar de 20:80 (colocado no mercado sob a denominação de Polifeprosan 20®), carboximetilceluloses, éteres de celulose, ésteres de celulose, nitroceluloses,
20 polímeros baseados em ácido (met)acrílico, bem como seus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenoglicóis, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, poli(álcoois vinílicos), poli(vinil éter), poli(éster vinílico), polivinilos halogenados, poliglicolidos, polisiloxanos, bem como poliuretanos e seus copolímeros ou misturas.

25 Materiais especialmente adequados podem ser selecionados do grupo que compreende

metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hipromelose, hidroxibutilmetilcelulose, acetato de celulose, propionato de celulose (de peso molecular baixo, médio ou alto), acetato-propionato de celulose, acetato-butirato de celulose, acetato-ftalato de celulose, carboximetilcelulose, triacetato de celulose, sulfato de celulose sódico, poli(metacrilato de metila), poli(metacrilato de etila), poli(metacrilato de butila), poli(metacrilato de isobutila),
5 poli(metacrilato de hexila), poli(metacrilato de isodecila), poli(metacrilato de laurila), poli(metacrilato de fenila), poli(acrilato de metila), poli(acrilato de isopropila), poli(acrilato de isobutila), poli(acrilato de octadecila), polietileno, polietileno de baixa densidade, polietileno de elevada densidade, polipropileno, polietilenoglicol, óxido de polietileno,
10 tereftalato de polietileno, poli(álcool vinílico), poli(vinil isobutila éter), poli(acetato de vinila) e poli(cloreto de vinila).

Copolímeros especialmente adequados podem ser selecionados do grupo que compreende copolímeros de metacrilato de butila e metacrilato de isobutila, copolímeros de metil vinil éter e ácido maléico com elevado peso molecular, copolímeros de metil vinil
15 éter e éster monoetílico de ácido maléico, copolímeros de metil vinil éter e anidrido de ácido maléico, bem como copolímeros de álcool vinílico e acetato de vinila.

Outros materiais adequados para formular a camada barreira são amidos, policaprolactona recheada (WO98/20073), poliesteramidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), poliesteruretanos alifáticos e aromáticos (DE
20 19822979), poli(alcanoatos de hidroxila), especialmente poli(butirato de hidroxila), poli(valerato de hidroxila), caseína (DE 4 309 528), polilactidas e copolilactidas (EP 0 980 894 A1). As descrições correspondentes são inseridas no presente documento como referência e consideram-se parte da divulgação.

Opcionalmente, os materiais anteriormente mencionados podem ser misturados com
25 outros adjuvantes comuns, conhecidos pelo perito, preferivelmente selecionados do grupo

que consiste em monoestearato de glicerila, derivados de triglicérides semi-sintéticos, glicerídeos semi-sintéticos, óleo de rícino hidrogenado, palmitoestearato de glicerila, beenato de glicerila, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnésio, ácido esteárico, estearato de sódio, talco, benzoato de sódio, ácido bórico e sílice coloidal, ácidos graxos, triglicérides substituídos, glicerídeos, polioxialquilenoglicóis e seus derivados.

Se a forma farmacêutica de acordo com a invenção apresentar uma camada de separação (Z'), esta poderá ser composta preferivelmente dos materiais descritos anteriormente para a camada barreira, bem como a subunidade (Y) não coberta. O perito compreende que também pode-se controlar a liberação do princípio ativo e/ou do componente (c) e/ou (d) a partir da subunidade respectiva mediante a grossura da camada de separação.

A forma farmacêutica de acordo com a invenção mostra uma liberação controlada do princípio ativo durante pelo menos 24 horas e ajusta-se assim para a administração uma vez por dia.

15 Método para determinar a resistência ao rompimento

Para comprovar se um material pode ser utilizado como componente (C) ou (D), o material é prensado para obter um comprimido com diâmetro de 10 mm e altura de 5 mm, com uma força de 150 N, a uma temperatura correspondente a pelo menos o ponto de amolecimento do polímero e determinada com ajuda de um diagrama DSC do material.

20 Com estes comprimidos assim produzidos, determina-se a resistência ao rompimento de acordo com o método para determinar a resistência ao rompimento de comprimidos, publicado na Farmacopéia Européia 1997, página 143, 144, método nº 2.9.8., utilizando o equipamento descrito a seguir. Como equipamento para a medição utiliza-se uma máquina de ensaio de materiais da Zwick "Zwick Z 2.5", uma máquina de ensaio de materiais com F_{máx.} 2,5 kN, com um curso transversal de 1150 mm no máximo, que é

ajustado através de uma conformação com ajuda de uma coluna e um fuso, uma zona de trabalho livre para atrás de 100 mm, e uma velocidade de ensaio ajustável entre 0,1 e 800 mm/mín, e um software: testControl. Para a medição utiliza-se um pistão de força com peças inseridas que podem ser parafusadas e um cilindro (diâmetro de 10 mm), um

5 registrador de forças, $F_{\text{máx.}}$ 1 kN, diâmetro 8 mm, classe 0,5 a partir de 10 N, classe 1 a partir de 2 N de acordo com a norma ISO 7500-1, com certificado de precisão do fabricante M de acordo com a norma DIN 55350-18 (força bruta de Zwick $F_{\text{máx.}}$ 1,45 kN) (todos os equipamentos são da empresa Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemanha), com o número de pedido BTC - FR 25 TH. D09 para a máquina de ensaio com o número de

10 pedido BTC-LC 0050N. P01 para o registrador de forças, com o número de pedido BO 70000 S06 para sistema de centralização.

A Figura 1 mostra a medição da resistência ao rompimento de um comprimido, em especial o sistema de ajuste (6) do comprimido (4) utilizado antes e durante a medição. Além disso, prende-se o comprimido (4) entre a placa de pressão superior (1) e a placa de

15 pressão inferior (3) do sistema para exercer pressão, não representado, com ajuda de dois sistemas de sujeição de duas partes, as quais estão unidas, cada uma, com a placa de pressão superior ou inferior após o ajuste da distância (5) necessária para a colocação e centralização do comprimido a ser analisado (não está representado). Para o ajuste da distância (5) podem ser movidos os sistemas de sujeição de duas partes cada um sobre a

20 placa de pressão, sobre a qual estão inseridos, horizontalmente, para fora ou dentro.

Também classificam-se como resistentes ao rompimento para uma determinada força aqueles comprimidos nos quais não é possível observar nenhum rompimento, mas nos quais, dado o caso, ocorreu uma deformação plástica do comprimido por ação da força.

No caso das formas farmacêuticas obtidas de acordo com a invenção, a resistência ao

25 rompimento é determinada de acordo com o método de medição descrito, sendo

analisadas igualmente formas farmacêuticas diferentes dos comprimidos.

A seguir, ilustra-se a invenção por meio de exemplos. Estas ilustrações são somente a título de exemplo e não limitam o ensino geral da invenção.

Exemplo 1

- 5 Produção de um comprimido contendo (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenil protegido frente ao abuso.

As quantidades indicadas na tabela 1 de cloridrato do princípio ativo, pó de poli(óxido de etileno) e hipromelose (Metholose 90 SH 100 000) como material de matriz de liberação sustentada, são misturadas em uma misturadora de queda livre. As ferramentas de
10 compressão, que estavam dispostas de troquel, pistão superior e inferior com diâmetro de 13 mm, aqueceram-se em uma estufa a 90°C. Com as ferramentas quentes, prensaram-se em cada caso 600 mg da mistura em pó, mantendo a pressão de prensagem durante pelo menos 15 segundos.

Tabela 1

| Componentes | Por comprimido | Mistura total |
|--|----------------|---------------|
| Princípio ativo - HCl | 200,00 mg | 60,0 g |
| Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals) | 360,0 mg | 138,0 g |
| Hipromelose 100 000 mPos (Metholose 90 SH 100 000) | 40,0 mg | 12,0 g |
| Peso total | 600,0 mg | 210,0 g |

- 15 A resistência ao rompimento dos comprimidos foi determinada mediante o método anteriormente descrito. No caso de uma força de 500 N, não apareceu nenhum rompimento. Os comprimidos não puderam ser triturados nem com um martelo nem com ajuda de um morteiro ou pistilo.

Liberação *in vitro* a partir dos comprimidos produzidos

A liberação *in vitro* de cloridrato do princípio ativo a partir dos comprimidos produzidos foi determinada em um equipamento de agitação de pás planas com pesos de acordo com o método descrito na Farmacopéia Européia (European Pharmacopeia). A temperatura do meio de liberação foi de 37°C e a velocidade de rotação do agitador de 75 min⁻¹. Como meio de liberação utilizaram-se 600 ml de suco intestinal com pH de 6,8. Determinou-se espectrofotometricamente a quantidade de cloridrato do princípio ativo liberado em cada caso no meio de dissolução em um momento determinado. A quantidade porcentual liberada, com relação à quantidade total de cloridrato do princípio ativo, em um momento determinado, é representada na tabela 2.

Tabela 2

| Tempo, min. | Quantidades liberadas, % em peso |
|-------------|----------------------------------|
| 30 | 12 |
| 240 | 42 |
| 480 | 65 |
| 720 | 80 |
| 1080 | 94 |
| 1440 | 99 |

REIVINDICAÇÕES

1. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, com resistência ao rompimento de pelo menos 500 N e com liberação controlada de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para uma administração
- 5 única diária, **caracterizada** pelo fato de que compreende o princípio ativo e/ou pelo menos um dos seus sais ou derivados (A) farmaceuticamente aceitáveis, pelo menos um polímero (C) sintético e/ou natural, opcionalmente pelo menos um adjuvante de matriz de liberação sustentada e/ou opcionalmente pelo menos uma
- 10 cobertura de liberação retardada, pelo menos outro adjuvante (B) fisiologicamente compatível, opcionalmente pelo menos uma cera (D), de modo que os componentes (C) e/ou (D) apresentem, respectivamente, uma resistência ao rompimento de pelo menos 500 N.
2. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”** de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que, como sal, está
- 15 presente o cloridrato, sulfato, bromidrato, sacarinato, o sal do ácido metanosulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico ou ácido asparagínico e o princípio ativo.
3. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de que, como sal,
- 20 está presente o cloridrato do princípio ativo.
4. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que, como derivado do princípio ativo, está presente o correspondente éster, éter e/ou a correspondente
- 25 amida.

5. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 1 a 4, **caracterizada** pelo fato de que estão presentes os correspondentes estereoisômeros do princípio ativo.
6. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de
5 acordo com as reivindicações de 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de que está presente na forma de um comprimido.
7. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de que está presente de forma multiparticulada, preferivelmente na forma de
10 microcomprimidos, microgrânulos, granulados, esferas, pérolas ou grânulos (pellets), opcionalmente prensada para obter comprimidos ou introduzida em cápsulas.
8. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que o polímero
15 (C) é pelo menos um polímero selecionado do grupo que compreende poli(óxidos de alquileno), polietilenos, polipropilenos, poli(cloretos de vinila), policarbonatos, poliestirenos, poli(met)acrilatos, seus copolímeros e misturas de pelo menos dois representantes das referidas classes de polímeros ou polímeros.
9. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de
20 acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que o poli(óxido de alquileno) é um poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno) e/ou poli(óxido de propileno).
10. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 1 a 9, **caracterizada** pelo fato de que, como
25 polímero (C), está presente um poli(óxido de etileno) de elevado peso molecular.

11. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 10, **caracterizada** pelo fato de que o polímero (C) é um polímero solúvel em água ou expansível em água.
12. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de
5 acordo com as reivindicações de 1 a 11, **caracterizada** pelo fato de que o poli(óxido de etileno) (C) tem um peso molecular de pelo menos 0,5 milhão.
13. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada** pelo fato de que o peso molecular do poli(óxido de etileno) (C) é de pelo menos 1 milhão.
- 10 14. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada** pelo fato de que o peso molecular do poli(óxido de etileno) (C) é de 1-15 milhões.
- 15 15. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 1 a 13, **caracterizada** pelo fato de que o componente de polímero (C) é utilizado em uma quantidade de pelo menos 20% em peso, preferivelmente em uma quantidade de 35 a 99% em peso, em especial preferivelmente em uma quantidade de pelo menos 50% em peso, muito em especial preferivelmente de pelo menos 60% em peso, com relação ao peso total da forma farmacêutica.
- 20 16. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 1 a 15, **caracterizada** pelo fato de que, como cera (D), está presente pelo menos uma cera natural, semi-sintética e/ou sintética com ponto de amolecimento de pelo menos 60°C.
- 25 17. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizada** pelo fato de que a cera (D) é uma

cera de carnaúba ou cera de abelhas.

18. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 1 a 17, **caracterizada** pelo fato de que o(s) componente(s) (C) e opcionalmente (D) estão presentes em tais quantidades que a forma farmacêutica apresenta uma resistência ao rompimento de pelo menos 500 N.

19. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 1 a 18, **caracterizada** pelo fato de que o princípio ativo está presente em uma matriz de liberação sustentada.

20. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizada** pelo fato de que o componente (C) e/ou o componente (D) também servem como componentes de matriz de liberação sustentada.

21. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 1 a 20, **caracterizada** pelo fato de que pelo menos um adjuvante (B) serve como material para a matriz de liberação sustentada.

22. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 1 a 21, **caracterizada** pelo fato de que apresenta uma cobertura, preferivelmente uma cobertura de liberação sustentada e/ou que disfarça o sabor.

23. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 22, **caracterizada** pelo fato de que apresenta como adjuvante (B) pelo menos um dos seguintes componentes de (a) a (f) que evitam o abuso:

- a) pelo menos uma substância que irrita a cavidade nasal e/ou faríngea,
- b) pelo menos um agente que aumenta a viscosidade que, com ajuda de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso, preferivelmente na forma de um extrato obtido a partir da forma farmacêutica, forma um gel que,
- 5 preferivelmente, ao ser introduzido em outra quantidade de um líquido aquoso pode ainda ser distinguido visualmente.
- c) pelo menos um antagonista para o princípio ativo com potencial para criar dependência,
- d) pelo menos um emético,
- 10 e) pelo menos um colorante como agente dissuasório,
- f) pelo menos uma substância amarga.

24. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizada** pelo fato de que o agente irritante, conforme o componente (a), provoca ardência, coceira, espirro, aumento da

15 secreção ou uma combinação de pelo menos duas destas irritações.

25. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações 23 ou 24, **caracterizada** pelo fato de que o agente irritante, conforme o componente (a), baseia-se em uma ou várias substâncias de pelo menos uma droga de substância picante.

20 26. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizada** pelo fato de que a droga de substância picante é pelo menos uma droga selecionada do grupo que consiste em *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici fructus* (pimentão picante), *Capsici fructus acer* (pimenta de caiena), *Curcumae longae*

25 *Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae*

Semen, Piperis nigri fructus (pimenta), *Sinapis alba* (*Erucae*) *Semen, Sinapsis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma* e *Zingiberis Rhizoma*, em especial preferivelmente pelo menos uma droga selecionada do grupo que consiste em *Capsici fructus* (pimentão picante), *Capsici Fructus acer* (pimenta de caiena) e

5 *Piperis nigri fructus* (pimenta).

27. “**FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO**”, de acordo com as reivindicações 25 ou 26, **caracterizada** pelo fato de que o princípio ativo da droga de substância picante está presente como um composto de o-metoxi(metil)-fenol, um composto de amidas ácidas, é um óleo de mostarda

10 ou um composto de sulfeto ou deriva de um de tais componentes.

28. “**FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO**”, de acordo com as reivindicações de 25 a 27, **caracterizada** pelo fato de que a substância da droga de substância picante é pelo menos uma substância selecionada do grupo que compreende miristicina, elemicina, isoeugenol, beta-asarona, safrol, “gingeroles”, xantorrizo, capsaicinoides, preferivelmente

15 capsaicina, piperina, preferivelmente trans-piperina, glicosinolatos, preferivelmente baseados em óleos de mostarda não voláteis, em especial preferivelmente baseados em óleo de p-hidroxibenzil-mostarda, óleo de metilmercapto-mostarda ou óleo de metilsulfonil-mostarda, e um composto

20 derivado destas substâncias.

29. “**FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO**”, de acordo com uma das reivindicações de 23 a 28, **caracterizada** pelo fato de que o componente (b) é pelo menos um agente que aumenta a viscosidade, selecionado do grupo que compreende celulose microcristalina com 11% em peso

25 de carboximetilcelulose sódica (Avicel® RC 591), carboximetilcelulose sódica

(Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poli(ácido acrílico) (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), farinha de semente de alfarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de frutas cítricas ou maçãs (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), amido de milho de cera
 5 (C*Gel 04201®), alginato de sódio (Frimulsion ALG (R401) ®), farinha de semente de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanana (Meyprogat 150®), farinha de semente de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenoglicol (Protanal-Ester SD-LB®), pectina de maçã, hialuronato
 10 de sódio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), polissacarídeo fermentado - goma welan (K1A96) e goma xantana (Xantural 180®).

30. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 23 a 29, **caracterizada** pelo fato de que o componente (c) é pelo menos um antagonista opióide.

15 31. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 23 a 30, **caracterizada** pelo fato de que o emético, conforme o componente (d), baseia-se em uma ou várias substâncias de *Ipecacuanhae radix* (raiz de Ipecacuanhae), preferivelmente na substância emetina, e/ou é apomorfina.

20 32. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com as reivindicações de 23 a 31, **caracterizada** pelo fato de que o componente (e) é pelo menos um colorante fisiologicamente compatível.

33. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com uma das reivindicações de 23 a 32, **caracterizada** pelo fato de que o
 25 componente (f) é pelo menos uma substância amarga selecionada do grupo que

compreende óleos aromáticos, preferivelmente essência de menta, essência de eucalipto, essência de amêndoas amargas, mentol e suas misturas, aromas frutais, preferivelmente de limões, laranjas, limas, grape fruit ou suas misturas de pelo menos dois componentes, benzoato de denatônio ou suas misturas de pelo menos dois componentes.

34. **“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO”**, de acordo com uma das reivindicações de 23 a 33, **caracterizada** pelo fato de que o princípio ativo (A) encontra-se separado espacialmente do componente (c) e/ou (d) e/ou (f), preferivelmente sem contato direto, encontrando-se o princípio ativo e/ou os princípios ativos (A) preferivelmente em pelo menos uma subunidade (X) e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) em pelo menos uma subunidade (Y), e sem que os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) desenvolvam sua atividade no corpo ou ainda durante a tomada desde a subunidade (Y) no caso de uma administração correta.

35. **“PROCEDIMENTO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 34, **caracterizada** pelo fato de que:

(1) são misturados os componentes (A), (C), opcionalmente (B) e opcionalmente (D) e opcionalmente compostos de matriz de liberação sustentada, misturando os componentes de (a) a (f) opcionalmente presentes, caso seja necessário, separadamente com adição do componente (C) e opcionalmente (D).

(2) a mistura ou misturas resultantes são modeladas sob a ação de uma força e com ação de calor prévia ou simultânea opcionalmente após uma granulação, para obter a forma farmacêutica e opcionalmente dota-se de uma cobertura de liberação sustentada.

36. **“PROCEDIMENTO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizada** pelo fato de que a granulação é realizada conforme um procedimento de fusão.
37. **“PROCEDIMENTO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizada** pelo fato de que a granulação é realizada conforme uma granulação úmida.
38. **“PROCEDIMENTO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA”**, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 34, **caracterizada** pelo fato de que:
- 10 (1) é modelada uma mistura contendo os componentes (A), (C), opcionalmente (B) e opcionalmente (D) e opcionalmente compostos de matriz de liberação sustentada, bem como os componentes de (a) a (f) opcionalmente presentes como mistura separada, sob a ação de uma força para obter produtos modelados, (2) opcionalmente, individualizam-se os produtos modelados obtidos e
- 15 opcionalmente separam-se, respectivamente, por tamanhos, (3) os produtos modelados deixam-se sob ação de uma força, depois ou durante um aquecimento até pelo menos o ponto de amolecimento do componente (C), até que os produtos modelados apresentem uma resistência ao rompimento de pelo menos 500 N.
- 20 (4) opcionalmente, dotam-se de uma cobertura, preferivelmente uma cobertura de liberação sustentada e/ou que disfarce o sabor e opcionalmente misturam-se novamente todos os produtos modelados.
39. **“PROCEDIMENTO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA”**, **caracterizada** por se poder obter mediante o procedimento
- 25 de acordo com uma ou várias das reivindicações de 35 a 38.

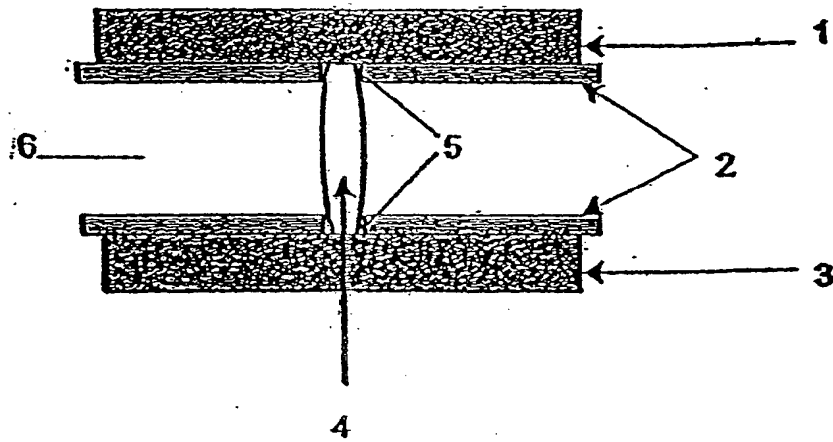


FIG..1

RESUMO

“FORMA FARMACÊUTICA ORAL, PROTEGIDA FRENTE AO ABUSO, CONTENDO (1R, 2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPIl)-FENOL”.

A presente invenção refere-se a uma forma farmacêutica oral, protegida frente ao
5 abuso, com liberação controlada de (1R-2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para uma administração única diária, caracterizada pelo fato de que compreende o princípio ativo e/ou um ou vários dos seus compostos (A) farmaceuticamente aceitáveis, pelo menos um polímero (C) sintético e/ou natural, adjuvantes de liberação sustentada, opcionalmente outros adjuvantes (B)
10 fisiologicamente compatíveis e opcionalmente uma cera (D), tendo a forma farmacêutica, em cada caso, uma resistência ao rompimento de pelo menos 500 N, preferivelmente de pelo menos 750N. A forma farmacêutica inclui pelo menos um dos seguintes componentes de (a) a (f) que evitam o abuso: (a) pelo menos uma substância que irrita a cavidade nasal e/ou faríngea, (b) pelo menos um
15 agente que aumenta a viscosidade, (c) pelo menos um antagonista para o princípio ativo com potencial de abuso, (d) pelo menos um emético, (e) pelo menos um colorante como agente dissuasório, (f) pelo menos uma substância amarga.